

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Rheinische Kliniken Essen

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

**Eine fMRI - Vorstudie zum Verständnis und zur Untersuchung
von Craving bei Opiatabhängigen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Ulrike Hartwig
aus Beckum
2004

Dekan: Univ.- Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Priv. - Doz. Dr. med. M. Jüptner
2. Gutachter: Priv. - Doz. Dr. phil. S. Elsenbruch

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Craving.....	4
1.2. fMRT	5
1.3. Opiatabhängigkeit.....	5
1.3.1. Endorphinsystem und Stress.....	6
1.3.2. Akute und chronische Stressreaktion.....	8
1.4. Belohnungssystem (Rewardsystem)	9
1.4.1. Belohnung als fundamentales Prinzip von Verhaltenssteuerung.....	9
1.4.2. Dopamindefizithypothese - Opiatsucht als „Reward-Deficiency-Syndrom“	9
1.4.3. Wirkungsmechanismen für süchtiges Verhalten - Neurobiologischer Ansatz.....	10
1.5. Gedächtnis	13
1.5.1. Mechanismen: Sucht, Suchtgedächtnis und Belohnungsmechanismen	13
1.5.2. Zur Psychopathologie und Neurobiologie des Suchtgedächtnisses	14
1.5.3. Sucht und Suchtgedächtnis	15
1.6. Rückfallprophylaxe und Craving	16
1.6.1. Cue-exposure induziertes Craving in Opiatabhängigen.....	17
1.6.2. Cue-reactivity als Effekt von Cue-exposure	17
1.6.3. Stress, Craving und Rückfall	18
1.7. Ziele der Arbeit	19
2. Studiendesign und Methoden	20
2.1. Studienteilnehmer	20
2.2. Videopräsentationen	20
2.3. Datenaquisition	21
2.4. Datenauswertung	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Verhaltensdaten	23
3.2. fMRT-Ergebnisse: Subtraktionsanalysen.....	25
3.2.1. Präsentation des Sucht-Videos	25
3.2.2. Präsentation des Operations-Videos	27
3.3. fMRT-Ergebnisse: Korrelationsanalysen	28
4. Diskussion.....	29
5. Zusammenfassung.....	35
6. Literaturverzeichnis.....	36
Danksagung.....	45
Lebenslauf	46

1. Einleitung

Im klinischen Alltag ist immer wieder zu beobachten, dass erfolgreich entgiftete Drogen-Abhängige trotz erfolgreich abgeschlossener Entgiftungsbehandlung, hoher Motivation zur Abstinenz und gutem sozialen Hintergrund aus scheinbar nichtigen Anlässen rückfällig mit dem Drogenkonsum werden. Aufgrund dieser mitunter sehr nüchtern zu betrachtenden klinischen Realität stellen sich folgende Fragen: Gibt es ein Suchtgedächtnis? Wenn ja, wie wird es aktiviert? Sind die Mechanismen, die zum Rückfall führen hinlänglich bekannt? Warum verhalten sich diese Patienten (wieder besseres Wissen) so selbstschädigend, und wodurch kommen diese immer wiederkehrenden Verhaltensweisen zustande? Was passiert hier im Gehirn? Welches sind die beteiligten Hirnareale?

Die Rückfallprophylaxe ist hierbei ein wichtiger Gegenstand aktueller Suchtforschung. Von zentraler Bedeutung für das Verständnis des Rückfallgeschehens ist das sogenannte Craving-Konzept.

1.1. Craving

Beim Konsum einer psychoaktiven Substanz bekommen vorhandene Umweltreize durch klassisches Konditionieren einen Anreizwert für die positiven Wirkungen der Droge. Die Umweltreize können dann zu Auslösereizen für den Drogenkonsum werden und damit ein unwiderstehlich starkes Verlangen (Craving) nach der Droge auslösen. Craving wird durch den Konsum einer kleinen Drogenmenge - sog. „Appetithäppchen“ - weitaus stärker ausgelöst als durch den Konsum größerer Mengen (Bahnungseffekt für stärkeres Verlangen). Craving ist ein sehr wichtiger Bestandteil der psychischen Abhängigkeit und kann auch nach jahrelanger Drogenabstinenz zum Rückfall führen.

Das Cravingkonzept wurde vor allem durch Untersuchungen an Alkoholabhängigen und an Kokainabhängigen entwickelt. In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Kliniken Essen wurde in den vergangenen Jahren ein psychophysiologischer Messplatz für Craving - Untersuchungen bei Opiatabhängigen aufgebaut. Hierbei wurde den Patienten jeweils ein 90 Sekunden dauerndes Video mit drogenbezogenen Stimuli (Ankunft am Hauptbahnhof, Drogenerwerb, Aufkochen, Aufziehen, Injektion) und ein Kontrollvideo (kleiner operativer Eingriff) gezeigt. Ein zentrales Kennzeichen dieses Paradigmas ist die

Wahl des Kontrollvideos gewesen. In dieser Untersuchung ist das Kontrollvideo emotional nicht neutral. Psychophysiologische Aktivierungen im drogenbezogenen Video wurden mit Aktivierungen im Kontrollvideo verglichen. Die Auswertungen der psychophysiologischen Daten belegte eine stärkere psychophysiologische Aktivierung der Opiatabhängigen durch das drogenbezogene Video als durch das Kontrollvideo (Daten bislang nicht veröffentlicht).

Ziel unserer jetzigen fMRT - Untersuchungen ist es, die Pathophysiologie und funktionelle Anatomie von Craving bei Opiatabhängigen besser zu verstehen und dieses Verständnis für eine optimierte Therapie einsetzen zu können. Bevor jedoch Abhängige mit fMRT untersucht werden können, galt das Interesse gesunden Normalpersonen, da zunächst ein neues Paradigma etabliert werden musste, das bei Patienten anwendbar ist. In der hier vorgestellten Arbeit wurden daher gesunde Studienteilnehmer durch cue-exposure auf cue-reactivity und die resultierenden Veränderungen des fMRT-Signals (cerebrale Blutflussänderung als Zeichen der Aktivierung) untersucht. Dabei wurden die zwei Videos demonstriert, (1) eine OP-Szene mit emotional nicht neutralem Inhalt und (2) ein Video mit drogenbezogenem Inhalt. Neben der Etablierung des neuen Paradigmas war es interessant zu erfahren, welche Hirnareale durch die beiden Videos aktiviert wurden.

1.2. fMRT

Die Einsatzmöglichkeiten moderner bildgebender Verfahren in der Medizin sind immens groß. Der Vorteil der Magnetresonanztomographie liegt darin, dass das Gehirn morphologisch, also in seiner Feinstruktur und Beschaffenheit bestens abgebildet werden kann (hohe räumliche Auflösung). Man kann aber auch Funktionen wie Denkprozesse, sprachliche Prozesse, höhere kognitive Leistungen oder pathologische Vorgänge wie Demenz, Parkinson, Insult oder Hirntumor untersuchen. Es findet keine Strahlenbelastung statt.

1.3. Opiatabhängigkeit

Die Opiatabhängigkeit ist gekennzeichnet durch eine zwanghafte, langandauernde Selbstverabreichung von Opiaten, die nicht zur Behandlung von Erkrankungen dienen oder in weit höheren Dosen eingenommen werden, als zur Schmerzbehandlung notwendig ist. Die Steigerung der Dosis ist meist Ausdruck der sich einstellenden Toleranz. Belastungs-, Entwicklungs- und Anpassungsstörungen in der Kindheit oder Adoleszenz sind bedeutsame Risikofaktoren für die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit. Opiatabhängige entwickeln

häufig ein so gleichmäßiges Muster zwanghaften Drogenkonsums, dass Erwerb und Anwendung der Opiate gewöhnlich im Mittelpunkt der täglichen Aktivitäten steht. Das am häufigsten illegal konsumierte Opiat ist Heroin:

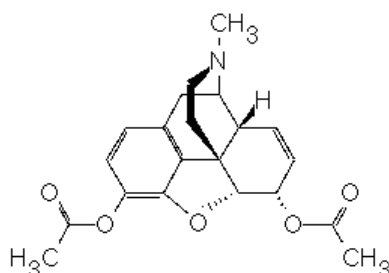


Abb. 1: Strukturformel von Heroin

1.3.1. Endorphinsystem und Stress

Heroin bindet im ZNS an unterschiedliche Opioid-Rezeptoren, deren endogene Liganden die sog. Endorphine ("endogene Morphine") darstellen. Es handelt sich beim Endorphinsystem um ein phylogenetisch altes, stressbeantwortendes Signalsystem. Die Einflüsse der Endorphine auf das Verhalten legen nahe, dass diese Peptide normalerweise bei der Regulation emotionaler Reaktionen mitwirken. Sie bedingen Handlungsauswahl, führen zu Prioritätensetzung und sind mit Funktionen des Überlebenskampfes und der Fortpflanzung eng verknüpft. Endorphine lindern Schmerz und vermitteln ein Gefühl von Lust. Auf immunologische Vorgänge und Stresszustände wirken Endorphine dämpfend, beruhigend und toleranzsteigernd. Sie begleiten alle Stadien der Reproduktion: sexuelle Attraktion, Libido, Potenz, Empfängnis und Geburtsakt.

Die Halbwertszeit von Endorphinen liegt bei etwa fünf Minuten. Dann ist die Hälfte der Endorphinmenge abgebaut – die Lustzentren brauchen neue Stimulation, die Schmerzrezeptoren neue Blockaden. Das β -Endorphin hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das Carboxylende des β -Lipotropins, eines Hormons, welches aus der Hypophyse isoliert wurde. Es wurde ein noch größeres Protein entdeckt, das die Sequenzen sowohl von Corticotropin als auch von β -Lipotropin enthält. Dieses 29kd Prohormon heißt Proopiocortin, weil es der Vorläufer eines Opiathormons und des Corticotropins ist. Corticotropin (auch Adrenocorticotropin = ACTH genannt) regt das Wachstum der Nebennierenrinde an und stimuliert die Synthese von Steroidhormonen (Stryer, Biochemie, 4. Auflage 1987).

Die bei Heroinsucht verwendeten Opiate bedeuten im Vergleich zu den körpereigenen Liganden „Starkstrom“ für das feine Endorphinsystem. Opiate führen zu cAMP-Umstellungen im Stoffwechsel der dopaminergen Neurone, welche nicht wieder zu ihrer

normalen Funktion zurückkehren. Die Signale, die hier suchterzeugend einwirken, sind 100 – 1000 mal stärker als die endogenen Signale (Koch 1997).

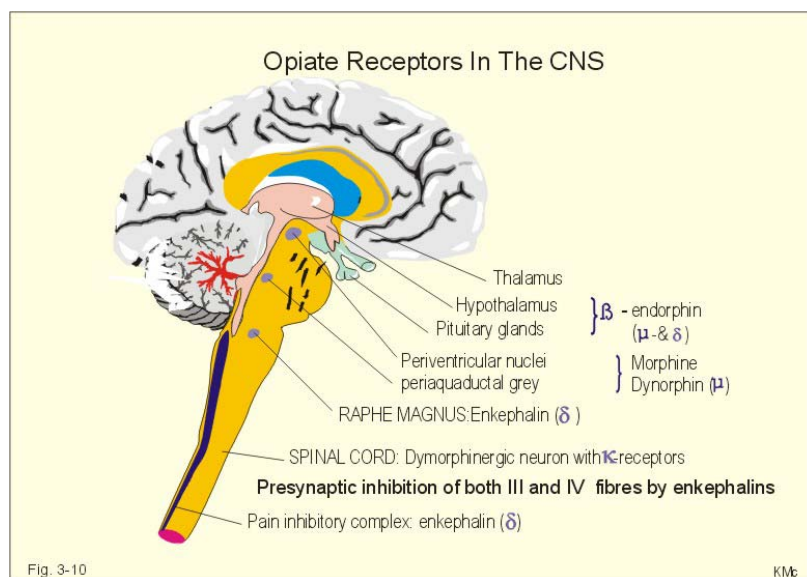


Abb. 2: Opioid-Rezeptoren im ZNS; Bild aus: Textbook in medical physiology and pathophysiology, essential and clinical problems, Copenhagen medical publishers 1999-2000 (www.mfi.Ku.dk/people/paulev/chapter3/kap.3html)

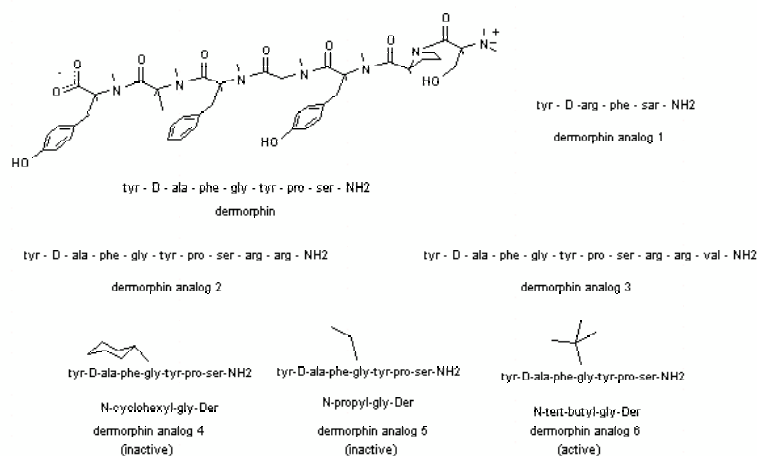


Abb. 3: Strukturformeln wichtiger Endorphine; Quelle: pharmcentral 1994 – 2000 (www.endorphins.htm)

1.3.2. Akute und chronische Stressreaktion

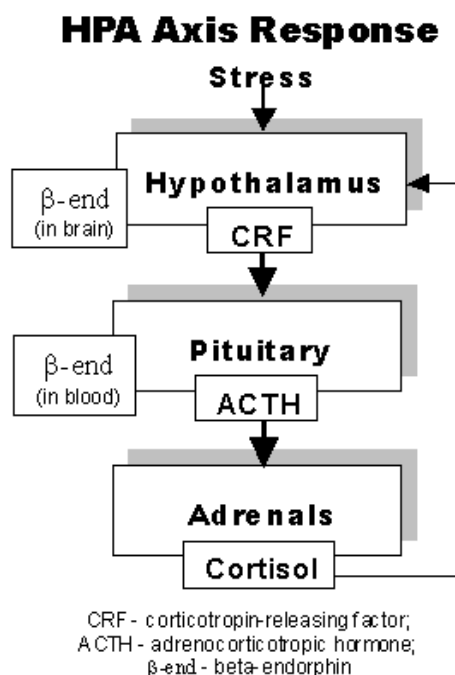


Abb. 4: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse; Quelle: university of colorado (www.colorado.edu)

Das Endorphinsystem ist ein phylogenetisch altes, stressbeantwortendes Signalsystem. Opioide sind somit entscheidend beteiligt an der Streßregulation. Das Streß-Regelsystem besteht aus Mandelkern (Amygdala), Anteilen im Hirnstamm sowie im Hypothalamus und den Nebennieren (Abb. 4). Es bestimmt Kampf-Flucht-Verhalten unter anderem über den Sympathikus-Anteil des autonomen Nervensystems. Ausreichender Stress ist nötig, um das Hirn überhaupt zu aktivieren (sog. arousal) und führt zu einer Aktivierung des noradrenergen und dopaminergen Systems durch Ausschüttung von Noradrenalin, Dopamin, Corticotropin Releasing Factor (CRF) und Cortisol. Wenn einem stressauslösenden Reiz keine Bewältigungsstrategie entgegen gesetzt werden kann, entstehen Angst, Trauer oder Hilflosigkeit. Stress führt dann zu einer massiven Ausschüttung von Cortisol. Bei traumatischem Stress wird die HPA-Achse nachhaltig gestört:

- Akuter Stressor → Beurteilung → Hypothalamus → Sympathisches Nervensystem → Nebennierenmark → Catecholaminsekretion => Intensivierung der Atmung, Zunahme von Herzfrequenz und Blutdruck, Anstieg der Muskeldurchblutung ("Acute stress response = Fight or flight reaction")
- Chronischer Stressor → Beurteilung → Hypothalamus → Hypophyse → ACTH-Freisetzung → Nebennierenmark → Kortikosteroidsekretion → Anstieg der Freisetzung

von gebundener Energie, Reduktion von Inflammation, Reduktion der Immunantwort ("Chronic stress response = Adaptation")

1.4. Belohnungssystem (Rewardsystem)

1.4.1. Belohnung als fundamentales Prinzip von Verhaltenssteuerung

Eine zentrale Funktion für humane Willens- und Absichtsorientierung, letztlich auch für das Verhalten selbst - und somit auch das Verhalten Opiatabhängiger (z.B. wiederholter Drogenkonsum) - haben Belohnungs- bzw. Lust- und Unlustzentren. Entwicklungsgeschichtliche Gemeinsamkeiten zwischen Säugetieren unterschiedlichster Entwicklungsstufen verdeutlichen, dass es sich bei dem System der Belohnung um ein altes, fundamentales Prinzip von Verhaltenssteuerung handelt. Die Biochemie der Funktionsweise von Belohnung variiert bei den verschiedenen Säugetierarten nur wenig. Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass eine Belohnung zu einer Aktivierung dopaminerger Neurone der VTA (ventralen tegmental Area) führt. Diese Neurone projizieren zu Hirnarealen, die die Motivation und zielgerichtetes Verhalten kontrollieren, u.a. das (ventrale) Striatum, den Nucleus accumbens und den frontalen Kortex.

1.4.2. Dopamindefizithypothese - Opiatsucht als „Reward-Deficiency-Syndrom“

Von zentraler Bedeutung für das Verständnis der Opiatabhängigkeit ist die dopaminerge Modulation kortikostriataler Synapsen. Die extrazelluläre (synaptisch ausgeschüttete) Dopaminkonzentration ist sehr eng mit dem Reward-Gefühl korreliert. Opiate regulieren die Dopaminkonzentration im Nucl. accumbens (lassen sie hier ansteigen). Das Suchtpotential von Morphin lässt sich so verstehen, dass die Einnahme von Opioiden zur Erhöhung der steady-state Konzentration von extrazellulärem Dopamin im ventralen Striatum führt und damit zur Belohnungs-(Lust)-Reaktion. Verliert eine Droge diesen Effekt, so verliert sie auch ihr suchterzeugendes Potential (Veh 2004). Vor diesem Hintergrund kann Drogenabhängigkeit als eine dopamingesteuerte assoziative Lernstörung verstanden werden (Di Chiara 1998).

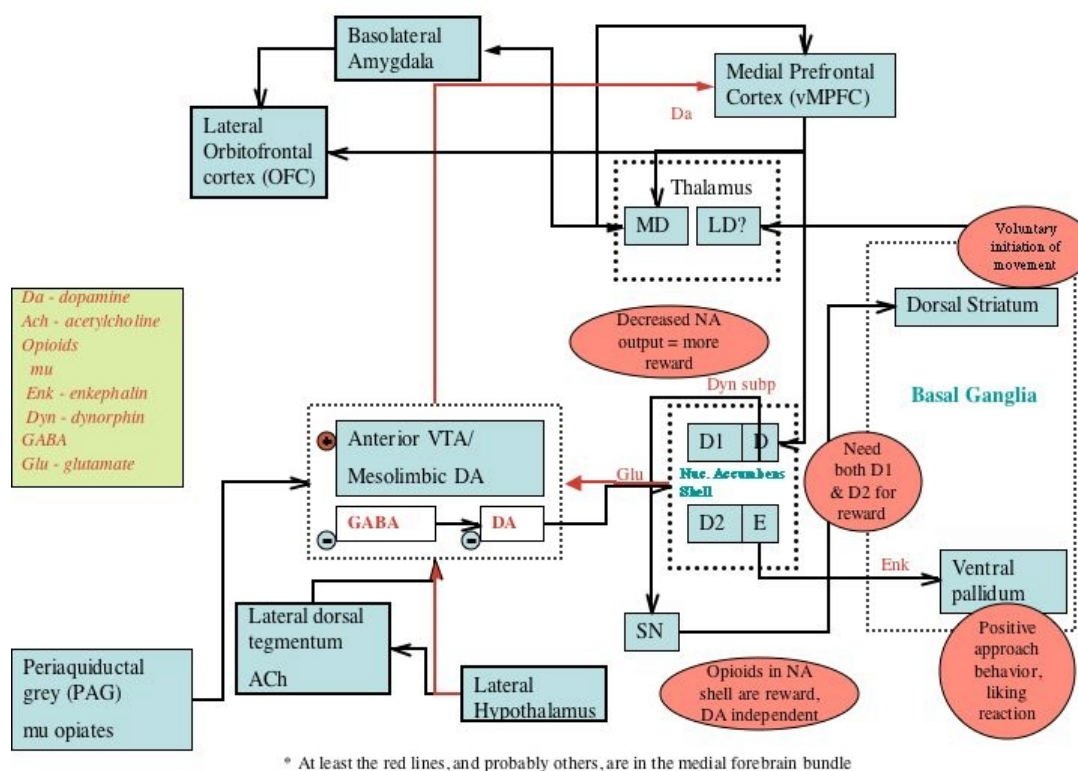


Abb. 5: Anatomie des dopaminergen Systems; aus: columbia university in the city of new york
(www.columbia.edu/~tw2131/p54/3485)

1.4.3. Wirkungsmechanismen für süchtiges Verhalten - Neurobiologischer Ansatz

Anatomie

Wichtiges anatomisches Substrat für die Entwicklung, aber auch Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens und die Entzugphase ist das mesolimbisch-mesokortikale dopaminerge Wohlbefindlichkeitssystem (Reward-System). Diese dopaminergen Neuronen mit Zellkörpern in der ventralen Haubenregion projizieren nach kranial und enden mit ihren synaptischen Verschaltungen im Nucleus accumbens. Die dopaminerge Transmission wird durch verschiedene Substanzen mit Suchtpotenz gesteigert. Nach der Dopamindefizit-Hypothese gibt es bei einigen Individuen eine verminderte Ansprechbarkeit der zum Belohnungssystem gehörenden mesolimbischen dopaminergen Neurone. Dies könnte durch Drogeneinnahme kompensiert werden.

Motivation

Im Gehirn muss von Moment zu Moment entschieden werden, welche Aufgaben zu einem bestimmten Zeitpunkt anzugehen sind (auch die Frage ob das Individuum einer z.B. beruflichen o.a. geregelten Beschäftigung oder seinem Drogenkonsum nachgeht). Das hängt nicht nur vom Gedächtnis ab, sondern auch von der emotionalen Bewertung im limbischen System. Motivation ist zentrale Aufgabe des mesolimbischen dopaminergen Systems. Unter Motivation versteht man das zielgerichtete Verhalten eines Organismus, um die Umgebung zu kontrollieren im Hinblick auf seine eigenen Bedürfnisse (Gastpar, Lehrbuch der Suchterkrankungen 1999). Motivation entsteht durch positive und belohnende Erfahrungen. Diese wiederum erzeugen eine Erregung im Belohnungssystem. Lust wird nach Dopaminausschüttung durch die körpereigenen Opiate, die Endorphine und Enkephaline erzeugt.

Im Zusammenhang mit süchtigem Verhalten ist hier zu erwähnen, dass das mesolimbische Wohlbefindlichkeitssystem (Reward-System) durch Vorgänge, die sich im Vorfeld der tatsächlichen Drogeneinnahme abspielen, besonders aktiviert wird. Dazu gehören Erinnerungen an die Drogenwirkung, die Rituale im Zusammenhang mit der Beschaffung, aber auch die Erinnerung negativer Gefühle und Erfahrungen.

Biochemie

Präsynaptische Dopamin-D2-Rezeptoren, die über einen lokalen Rückkopplungsmechanismus die Ausschüttung von Dopamin vermindern, werden bei Opiateinnahme herunterreguliert. Damit wird pro Aktionspotential mehr Dopamin freigesetzt, d.h. zunächst verbleibt eine größere Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt. Für diesen Effekt sind glutamaterge NMDA-Rezeptoren erforderlich. Ein weiterer Mechanismus dürfte bei dauerhaftem Konsum die Adaptation der Zahl der Dopamintransporter sein. Substanzen mit Abhängigkeitspotential sensitivieren bei wiederholter Einnahme das Wohlbefindlichkeitssystem (Rewardsystem). Für die Sensitivierung im Verlauf dürften Glukokortikoide (chronischer Stress reguliert die Glukokortikoide hoch) eine Rolle spielen. Diese bahnen das dopaminerge Wohlbefindlichkeitssystem. Applikation von Corticosteron führt zu einer Intensivierung der Psychostimulanzienwirkung. Umgekehrt vermindert Blockade der Corticosteronausschüttung die Verstärkerwirkung von Stressoren auf die Effekte von Psychostimulanzien und Morphin (Gastpar, ebd.).

Sensitivierung

Der Begriff Sensitivierung beschreibt die Beobachtung, dass nach wiederholter Applikation von Drogen eine qualitative, aber auch quantitative Veränderung einzelner Wirkungen (Entspannung, Beruhigung, Wohlfühl) beobachtet werden kann. Nach Absetzen und Wiederverabreichen einer Droge wird freiwillig eine größere Menge der Droge eingenommen als am Ende der vorangegangenen Konsumperiode. Eine solche Sensitivierung kann nicht nur nach Gabe von Substanzen mit Abhängigkeitspotential beobachtet werden, sondern auch bei wiederholten Stresssituationen, (z.B. Fressorgien bei Stress), was zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin pro Reiz im präfrontalen Cortex führt (Gastpar, ebd.).

Sensibilisierung

Infolge von Sensibilisierung kann das individualspezifische Suchtgedächtnis auch nach längerer Abstinenz wieder aktiviert werden. Robinsons und Berridges' „Incentive Sensitization Theorie of addiction“ (Robinson and Berridges 1993) postuliert, dass süchtiges Verhalten die Folge von persistierender Neuroadaptation (Sensibilisierung = strukturelle Veränderungen) infolge chronischen Drogenkonsums ist.

Die Sensibilisierung des mesolimbischen dopaminergen Systems (insbes. cAMP-Regulation und steigende Dopaminkonzentration im Nucl. accumbens), die sich in einer erhöhten Reagibilität dieses Systems bei Drogeneinnahme äußert, wird entscheidend durch Konditionierungsprozesse beeinflusst (Di Chiara 1995). Wie tierexperimentelle Befunde zeigen, kommt der Sensibilisierung auf neurochemischer Ebene daher eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Abhängigkeit zu, da es bereits nach wenigen Wiederholungen der Drogenapplikation zu langanhaltender Hyperaktivität (cAMP hochreguliert), gerade im mesolimbischen dopaminergen System kommt. Neben der neurochemischen Sensibilisierung ist auch die erhöhte Anreizmotivation von drogenrelevanten Reizen oft noch lange nach dem Entzug erhalten und trägt somit entscheidend zum Rückfallrisiko bei (Drummond 1995). Veränderungen manifestieren sich sowohl neurobiochemisch als auch im Verhalten im Sinne einer Sensibilisierung und bilden das Korrelat von Drogenverlangen und Rückfall. Ein vor der Drogeneinnahme erlebter Stress verstärkt diese Sensibilisierung und führt so zu einer erhöhten Stressvulnerabilität (Kalivas, Stewart 1991). Des Weiteren ist für die Erklärung der Entstehung einer Abhängigkeit von Interesse, dass eine Kreuzsensibilisierung über die verschiedenen Drogenklassen hinweg nachgewiesen wurde. Diese tritt nicht nur bei Applikation der Droge auf, sondern auch durch Darbietung von drogen- oder stressrelevant gewordenen, ehemals neutralen Reizen (Böning 2001).

1.5. Gedächtnis

Unter expliziten oder deklarativen Gedächtnisinhalten wird die Form von Wissen verstanden, das erinnert und sprachlich oder in Bildern ausgedrückt werden kann. Deklaratives Wissen handelt von Ereignissen, von Tatsachen und Vorstellungen. Implizites Wissen ist Wissen, das durch Erfahrung erworben wird, dessen Abruf aber ohne bewusste Erinnerung erfolgt. Es ist unbewusstes, meist prozedurales Wissen. Sein Vorhandensein zeigt sich durch Handlung. Der automatische Ablauf erfolgt effizient und schnell, ohne Zuschaltung von Bewusstsein (z.B. Drogenkonsum, der oft ohne "großes Nachdenken" stattfindet).

Neuartige Anforderungen oder Veränderungen führen im Organismus häufig zu einer Stressreaktion. Bereits vorhandene Strategien werden daraufhin untersucht, ob sie zur Lösung der Anforderung beitragen können. Es werden sowohl limbische als auch kortikale Netzwerke aktiviert und verstärkt Stresshormone ausgeschüttet. Diese Stresshormone initiieren Prozesse, die als mehr oder weniger stark angstbesetzter Handlungsbedarf wahrgenommen werden. Lässt sich das Problem durch die Aktivierung der Verschaltungsmuster lösen, so erlischt die Stress- und Angstreaktion. Die verstärkte Ausschüttung der Stresshormone wirkt aber noch längere Zeit nach und trägt durch die Stimulation der Rezeptoren der Nervenzellen zur Festigung und Verstärkung der aktivierten Verschaltungen bei. Das Ergebnis ist eine Verfestigung und zunehmende neurobiologische Verankerung der Bewältigungsstrategien. Diese neuronalen Verschaltungsmuster bilden das Substrat der Erwartungshaltungen, Verhaltensweisen und Reaktionsmöglichkeiten (Hüther 1999). Wichtig ist die Wiederholung und emotionale Besetzung beim Aufbau neuer effizienter Synapsen. Diese Verschaltungen, entsprechen neuen Lösungs- und Bewältigungsstrategien und sind das hirnpfysiologische Korrelat dieser Strategien (Kandel und Squire 1999).

1.5.1. Mechanismen: Sucht, Suchtgedächtnis und Belohnungsmechanismen

Das mesolimbische Dopaminsystem als Verstärkersystem im Gehirn: der Neurotransmitter Dopamin ist relevant im Zusammenhang von Motivation, Lernen (vor allem Assoziationen und Kontingenzen) und Aufmerksamkeit. Aus biopsychologischer Perspektive und für den Themenkomplex Sucht ist es von besonderem Interesse, da Dopamin der Botenstoff ist, der am häufigsten mit motivationalen Mechanismen, Verstärkung und Belohnung in Verbindung gebracht wird. Dopamin ist ein Catecholamin, wird aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert und wird in die Catecholamine Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt. Das menschliche

Gehirn trägt ca. 20.000 dopaminerge Neurone, 75% der Zellkörper dopaminerger Neurone sind im ventralen Mittelhirn lokalisiert, dort vor allem in der Area tegmentalis ventralis und in der Substantia nigra. Diese beiden Hirnstrukturen liegen nebeneinander und haben fließende anatomische Übergänge. Dopaminerge Fasern projizieren von hier aus über zwei wesentliche Systeme aufsteigend ins Vorderhirn (Spanagel 1999). Über das mesostriatale Projektionssystem werden das Neostriatum (Nucleus caudatus, Putamen) und das ventrale Striatum (Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium) mit Dopamin versorgt und über das mesolimbocortikale Projektionssystem die Amygdala, das Septum pellucidum, der Hippocampus und der cerebrale Cortex (insbesondere präfrontale, cinguläre, piriforme und entorhinale Anteile). Dopaminerge Neurone sind in der Lage, sowohl die Aktivität ihrer Zielneurone, als auch die ihrer Nachbarneurone und ihre eigenen zu modulieren.

1.5.2. Zur Psychopathologie und Neurobiologie des Suchtgedächtnisses

Da Rückfälligkeit auch durch Umwelt-Reize auslösbar ist, stellt sich die Frage, ob es ein Suchtgedächtnis gibt. Der Begriff „addiction memory“ wurde geprägt, später war die Rede von „reinstatement“, womit nach langer Abstinenzzeit die erneute Etablierung des gesamten klinischen Abhängigkeitssyndroms gemeint ist. Die Bedeutung von Lern- und Konditionierungsprozessen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung eines in der menschlichen Individualität fixierten, spezifischen „Sucht-Körper-Gedächtnisses“ ist vielfach nachgewiesen. Selbst nach abgeschlossenem körperlichen Entzug und längerfristiger Entwöhnung ist es trotz sicherer Abstinenz in der Lage, die längst „vergessen“ geglaubte Verhaltensweise (z.B. Drogenkonsum) in bestimmten Schlüsselsituationen erneut zu reaktivieren und damit einen Rückfall auszulösen. Evolutionsbiologisch homologe hirnfunktionelle Strukturen vermögen das auf das menschliche Suchtverhalten relativ wirklichkeitsnah übertragbare tierexperimentelle Langzeitmodell einer Verhaltensabhängigkeit in das empirische und theoretische Konstrukt eines irreversibel geprägten Suchtgedächtnisses einzubetten (Wollfgramm und Heine 1999). Vor dem Hintergrund komplexer Netzwerkthesen neuronaler Plastizität kann auch die synaptische und molekularbiologische Organisation von unterschiedlich arbeitenden Gedächtnisprozessen nachvollzogen werden. Rückfallgefährdende interne und/ oder externe sinnesphysiologisch kodierte Kontextsituationen können das Suchtgedächtnis jederzeit aus seiner Latenz heben. Suchtstoffrelevante Zielreize lösen konditionierte motivationale Zustände aus, die im Kontext mit Drogensuchverhalten zur individuellen Cue-Reaktivität führen, die physiologisch, kognitiv-symbolisch oder verhaltensmäßig eingeordnet werden kann. Dieses suchttypisch

konditionierte Verhalten und Erleben wird in belohnungsabhängig verstärkten Hirnsystemen zum molekular und psychisch fixierten Suchtgedächtnis. Diesem neurobiologisch engrammierten Suchtgedächtnis ist therapeutisch (auch aufgrund des Weges von der molekularen Trägerebene über die neuronale Musterebene bis zur psychologischen Bedeutungsebene) sehr schwer beizukommen (Böning 2001). Dieses suchttypische episodische Gedächtnis kann nichts so schnell in Vergessenheit geraten lassen. Das Rückfallgeschehen hat etwas mit der Reaktivierung fest verankerter süchtiger Verhaltensschablonen zu tun. Die Ableitung von rückfallprophylaktischen Interventionsstrategien mit am Suchtgedächtnis orientierten, verhaltenstherapeutischen Cue-exposure zwecks Überschreibung oder möglicherweise Löschung dieses „addiction-memory“ ist üblich. Es wird versucht, konfrontativ in der natürlichen Umgebung des Abhängigen oder in wirklichkeitsnahe Modell oder auch per Video-Darbietung gedächtnismäßig gespeicherte Spuren eines Suchtverhaltens auszulösen, zu unterdrücken, umzukehren oder – zu löschen. Jedoch sind diese süchtigen Verhaltensmuster fest engrammiert und es muss versucht werden, diese durch Umlernen am komplementären biologischen Substrat zu lockern. Denn das alte Suchtverhalten besteht noch und ist jederzeit abrufbar (Böning 1994, 2001).

1.5.3. Sucht und Suchtgedächtnis

Biochemie

Die inhibitorische oder exzitatorische Wirkung dopaminerger Neurone hängt vom jeweiligen Erregungszustand der Zielzelle und somit von der Interaktion mit anderen Transmittersystemen (im Nucleus accumbens vor allem glutamaterge Projektionen und cholinerge Interneurone) ab. Bei chronischem Drogengebrauch stellen sich neuroadaptive Veränderungen des Dopaminsystems ein (Schwartz 1997). Es kommt zur Sensitivierung, Zunahme von Verhaltens- und neurochemischen Reaktionen und zur Desensibilisierung oder Dysfunktion neuronaler, belohnungsmodulierender Mechanismen. Es kommt bei wiederholtem Konsum zu erhöhten extrazellulären Dopaminkonzentrationen, was der neurochemischen Konsequenz entspricht, die Droge als belohnenden Stimulus zu assoziieren und zu Suchtverhalten führt. Koob et. al. (1997) untersuchten motivationale Aspekte von Entzugserscheinungen: Mit der Desensibilisierung dopaminerger Übermittlung gehen affektive Zustände wie Dysphorie, Depression und Ängstlichkeit einher, die denen, die der Drogenkonsument aktiv sucht, entgegengesetzt sind. Es sind in erster Linie

Entzugserscheinungen motivationaler Natur und nicht physische Entzugssymptome, die zu zwanghaftem eskalierendem Drogenverhalten führen.

Durch Neuroadaptation (u.a. der cAMP-Konzentration) kommt es nach wiederholter Drogeneinnahme zur dauerhaften Sensitivierung für die mit Drogenkonsum assoziierten Stimuli und zur Toleranz gegenüber der euphorischen Wirkung. Die starke Sensibilität für situative Anreize erklärt die Aufrechterhaltung und Intensivierung der Sucht. Da sie auch nach erfolgreichem Entzug noch vorhanden ist, erklärt sich, wie es trotzdem zu Craving und Rückfall kommt (Böning 2001, Vetulani 2001, Volkow 2002).

Zusammenfassend: Eine erniedrigte extrazelluläre Dopaminkonzentration (unter anderem lässt die firing-rate der mesolimbischen dopaminergen Neurone nach) ist mit dem Reward-deficiency-syndrom-Gefühl korreliert und motiviert zur Drogeneinnahme. Die zugeführten Opiate bewirken einen Anstieg der Dopaminkonzentration im Ncl. accumbens. Chronischer Stress (= Dauerkonsum) bewirkt einen Anstieg von cAMP- abhängigen Proteinkinase-Aktivitäten im Ncl. accumbens und eine Abnahme der Immunreaktivität von Neurofilamenten, des weiteren eine Umprogrammierung des cAMP- Energiestoffwechsels wichtiger Hirnzentren, so dass diese nach einer gewissen Zeit auf normale Dopaminreize nicht mehr reagieren (Ortiz 1996). Es kommt zu markanten Zellatrophien (strukturelle Veränderungen bei bis zu 25% der Dopamin-Neurone der VTA) (Sklair-Tavron 1996), zu einer "strukturell erstarrten Glücksunfähigkeit" (etliche der Morphin-regulierten Phosphoproteine wurden als Neurofilamente-NF-Proteins identifiziert) (Breitner-Johnson 1992). Folge ist die verzweifelt den Lustimpulsen nachjagende Suchtbegierde, die häufig nach vielen Jahren in allgemeiner Apathie ausbrennt (Koch 1997).

1.6. Rückfallprophylaxe und Craving

Rückfallprophylaxe ist Gegenstand aktueller Suchtforschung. Zur Erklärung der hohen Rückfallrate bei Abhängigkeitserkrankungen dient das Konzept des konditionierten Suchtmittelverlangens (Craving). Demnach lernen Opiatabhängige oft durch wiederholtes gemeinsames Auftreten einen Zusammenhang von bestimmten Stimuli, die mit dem Drogenkonsum und seinen Umständen assoziiert sind, herzustellen, so dass schließlich diese Stimuli als solche auch ohne begleitende Entzugssymptome Suchtmittelverlangen auslösen.

1.6.1. Cue-exposure induziertes Craving in Opiatabhängigen

Die wichtige Rolle von Lernprozessen (Konditionierungsprozessen) bei der Entwicklung von Abhängigkeit ist tierexperimentell und humanexperimentell gut untersucht. Viele mit Drogen assoziierte Reize und die damit einhergehenden neurochemischen Veränderungen lösen Drogenverlangen aus und motivieren zur Drogeneinnahme. Nach dem Modell der klassischen Konditionierung können ursprünglich neutrale Reize (z.B. Umgebung bei der Drogeneinnahme), Situationen oder Gefühlszustände, die mit der Drogeneinnahme assoziiert sind (externale und internale Hinweisreize) das Drogenverlangen auslösen und zur erneuten Drogeneinnahme führen. Die Art der erlernten bzw. konditionierten Reaktion kann emotional positiv oder negativ gefärbt sein. Es ist durchaus denkbar, dass ein unangenehmer körperlicher und psychischer Zustand dem Drogenverlangen vorausgeht, der durch primär konditionierte Entzugserscheinungen bedingt ist (Böning 1994).

1.6.2. Cue-reactivity als Effekt von Cue-exposure

Drogen-relevante Stimuli bewirkten einen Anstieg des Craving und negativer Gefühle wie Depression und Ärger. Im Hinblick auf Kokain-Craving konnte in PET-Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die untersuchten Abhängigen während Kokain-Craving limbische Aktivierung aufwiesen (Childress 1993, 1999). Der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) der Abhängigen stieg während der Darbietung drogenrelevanter Video-Cues deutlich an. Weitere seiner (Childress) Untersuchungen zeigten, dass während cue-induzierten Kokain-Cravings bei Abhängigen eine limbische Aktivierung auch im fMRI nachzuweisen war. In der Amygdala und im anterioren Cingulum fand sich eine signifikante Steigerung des rCBF. Drummond wies ebenfalls mehrfach auf die Beziehung zwischen Craving und Rückfall hin. Cue-reactivity zeigt ein klassisch konditioniertes Antwortmuster, das zum Tragen kommt, wenn ein süchtiges Objekt mit einem drogenrelevanten Stimulus konfrontiert wird (Kuntze 2001). Bei Craving für Kokain ist im fMRT mehrfach eine Aktivitätssteigerung des rCBF im präfrontalen Cortex zu verzeichnen gewesen (Childress und Drummond 1995). Cue-exposure ist eine etablierte Methode in der Suchtbehandlung und Suchtforschung: Lerntheoretisch macht man sich hierbei die Möglichkeit zur Reizverknüpfung zu Nutze. Ursprünglich neutrale Reize erhalten durch Verknüpfung mit drogenrelevanten Stimuli eine Bedeutung, die sonst ein spezifischer anderer Reiz hatte und es genügt die alleinige Darbietung (als Video, Dia, Szene, Rollenspiel, Theater o.ä.) des ehemals neutralen Reizes, um die neue (konditionierte) Reaktion hervorzurufen. In vielen Untersuchungen wird erforscht, inwieweit affektiv beladene Stimuli ein Unbehagen hervorrufen, welches seinerseits bei entsprechender

Disposition eine hohe Motivation auslöst, Drogen zu konsumieren. Cue-exposure soll die Rückfallgefahr verringern (Kasvikis 1999) und Cue-exposure-Methoden sollen eine Extinktion des erlernten Drogenverhaltens bewirken und so die Rückfälligkeit reduzieren (Marlatt 1989).

1.6.3. Stress, Craving und Rückfall

Häufig steigt das Verlangen nach z.B. Alkohol bei Präsentation von spezifischen Reizen und bei Induktion schlechter Stimmung. Um Craving auszulösen, müssen durchaus keine Cues vorhanden sein – es reicht die Induktion schlechter Stimmung. Es gibt signifikante Steigerungen des Verlangens im Vergleich zu Baselines allein bei stressbedingten Imaging-Bedingungen. Die Art des Stresses, der gelernt wird, hat Auswirkung in Form von Cue-Imagination. In Versuchen mit Ratten konnte stabil nachgewiesen werden, dass ein unspezifischer Stressor zu erhöhter Selbstapplikation verschiedener Drogen führt (Shaham, Erb 2000). Teilweise sind die Effekte von Stress und Verlangen schwer zu trennen. Häufig steigt Craving nach Kokain und Alkohol bei Stress- und Cue-Imaginationen in vergleichbarem Ausmaß an; ebenso Angst, Herzrate und Cortisolspiegel. Stressimagination hat zeitweise einen größeren Effekt als drogenrelevante Stimuli (Marlatt 1990).

Im klinischen Alltag berichten entgiftete Patienten aber auch immer wieder, dass es ihnen ausgesprochen – oder gar zu – gut ging und sie die altbekannte Droge bei erneuter Darbietung einfach noch einmal ausprobieren wollten. Der erste Konsum nach der Entgiftung sei gar nicht sehr angenehm gewesen – die weitere Einnahme aber zwingend geworden (eigene klinische Erfahrung – Patientenberichte).

In der Untersuchung verschiedener Neurotransmittersysteme und Hormone bei heroinabhängigen Ratten konnte beobachtet werden, dass es nach Stressinduktion nicht reicht, Dopamin- oder Opioidrezeptoren zu hemmen, um das Konsumverhalten zu unterdrücken. Bekanntermaßen wirken alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und CRF-Rezeptor-Antagonisten konsumhemmend. Bahnen des Drogenkonsums und Stress scheinen über verschiedene Mechanismen im Gehirn zu wirken. Extingiertes Verhalten ist leicht zu reinitialisieren (Rückfall) und wird lerntheoretisch als Disinhibition angesehen. Die Erfahrung mit Drogen scheint die Wirkung von Stressoren auf Systeme zu verstärken, die im Zusammenhang mit Drogen (-suche) stehen. Stress und Entzug wirken in ähnlichen Mechanismen und Systemen (Sinha, Catapano 1999), der zeitliche Verlauf ist jedoch unterschiedlich (beim Entzug treten Veränderungen langsamer auf).

1.7. Ziele der Arbeit

Ziel unserer Arbeit ist es, mit Hilfe der cue-exposure-Technik in Form einer Videodarbietung zu untersuchen, ob durch Darbietung drogenrelevanter Stimuli und eines emotional nicht neutralen Videos eine Befindlichkeitsveränderung bis hin zum Opiatcraving bei abhängigen Patienten ausgelöst werden kann, welche cerebralen Aktivierungen auftreten und ob unterschiedliche Hirnareale durch die zwei verschiedenen Videos aktiviert werden. Daß Opiatabhängige mit psychophysiologischer Aktivierung auf das drogenrelevante Video reagieren, wurde bereits in (unveröffentlichten) Vorversuchen nachgewiesen. Vor der Untersuchung von Opiatabhängigen sollte in dieser hier vorgestellten Arbeit zunächst das notwendige Paradigma für die fMRI-Untersuchung etabliert werden. FMRT-Vorstudien dieser Art - bei der auch die Kontrollbedingung emotional nicht neutral ist - gab es bislang nicht.

Von großer Bedeutung war es hier, zu sehen, welche Strukturen bei etwaiger Veränderung von Erregungsgefühlen als Reaktion auf das Op-Video aktiviert werden könnten im Vergleich zu einer etwaigen Erregungsveränderung als Reaktion auf das drogenbezogene Video. Auch wurde danach gefragt, ob Drogenverlangen ausgelöst wurde.

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist wegen ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung für diese Fragestellung die Methode der Wahl. Eine detaillierte Darstellung von kortikalen und subkortikalen Netzwerken ist ohne Verwendung von Kontrastmitteln oder Radioaktivität möglich. Die intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes erlauben eine Hirnaktivitätsmessung. Grundlage ist die Änderung des Sauerstoffbedarfs, bzw. der Durchblutungsparameter in einem definierten Hirnareal. In aktivierten Hirnarealen kommt es zu einer lokalen Erhöhung des Blutflusses und zu einem Anstieg der Sauerstoffkonzentration im venösen Blut.

In der vorliegenden Arbeit wird die fMRT dazu verwandt, eine Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses in bestimmten Hirnarealen während der Darbietung eines drogenrelevanten und eines emotional- nichtneutralen Videos zu untersuchen.

2. Studiendesign und Methoden

2.1. Studienteilnehmer

Bei 9 Versuchspersonen wurde der regionale Blutfluss (rCBF) als Marker der neuronalen Aktivität mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) untersucht. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 29 und 64 Jahren alt (Mittelwert 39.1 Jahre). Keine der Versuchspersonen litt an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, auch gab es in der Anamnese keinen Hinweis auf eine solche. Kein Proband nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Etwa 30 Minuten vor der fMRI-Untersuchung wurden die Versuchspersonen mit den Aufgaben und Örtlichkeiten vertraut gemacht. Jeder Proband wurde schriftlich über die Untersuchung informiert und gab sein schriftliches Einverständnis vor Beginn der Untersuchung.

2.2. Videopräsentationen

Im ersten, sog. Drogen-Video (nur Film, kein Ton) wurde für die Dauer von 90 Sekunden ein Drogenabhängiger gezeigt, der am Frankfurter Hauptbahnhof ankommt, über eine Rolltreppe zum Bahnhofsvorplatz hinauffährt, dort eine Drogenration (Tütchen mit einer weißen Substanz) erwirbt, diese über einer umgekippten Getränkedose zubereitet und sich direkt vor Ort (im Stehen) inguinal injiziert.

Im zweiten, sog. Kontroll-Video (ebenfalls nur Film, kein Ton) wurde für die Dauer von 90 Sekunden die Vorbereitung und der Beginn einer Nieren-Operation gezeigt, wobei die Einstellung im wesentlichen auf die Hautinzision und die ersten kutanen Präparationsschritte beschränkt bleibt.

Die Präsentation der Videos erfolgte alternierend, um eventuell auftretende Habituationseffekte nach mehrfacher Darbietung eines Videos auszugleichen.

Die Videos wurden jeweils für die Dauer von 90 Sekunden dargeboten. Alle 3 Sek. erfolgte ein über Kopfhörer dargebotener Ton, der den Studienteilnehmern signalisierte, dass sie durch Tastendruck auf dem Loumitouch-Gerät ihre Befindlichkeit angeben sollten. (1 = vollständige Entspannung, 4 = maximale Anspannung/Erregung). Nach dem Ende einer Videopräsentation wurden über eine Gegensprechanlage 6 weitere Fragen zur Befindlichkeit gestellt:

1. Wie angespannt fühlen Sie sich im Moment?
2. Wie aufgeregt fühlen Sie sich im Moment?

3. Wie angenehm fühlen Sie sich im Moment?
4. Wie gut fühlen Sie sich im Moment?
5. Wie stark sind Ihre Gedanken an Heroin im Moment?
6. Wie stark ist Ihr Verlangen nach Heroin im Moment?

Die Studienteilnehmer gaben als Antworten die Ziffern einer Skala von 1-4 an: 1 = nicht, 2 = wenig, 3 = deutlich, 4 = stark

2.3. Datenaquisition

Bei jedem Probanden wurden 10 Messungen des rCBF von 90sec Dauer durchgeführt. Die Messungen fanden in liegender Position statt. Über eine Spiegelvorrichtung konnten die Probanden das über einen Videobeamer dargebotene Video verfolgen. Die Köpfe wurden in der Kopfspule von beiden Seiten mit Hilfe von Kissen fixiert und stabilisiert, so dass Bewegungen von vornherein weitmöglichst ausgeschlossen wurden. Ferner wurden die Versuchspersonen dazu angehalten, außer den Fingern nichts zu bewegen. In der rechten Hand hielten sie jeweils das Loumitouch-Gerät (signalaufzeichnendes Gerät, welches der Anatomie der Hand angepasst ist und 4 Knöpfe für die Finger 2-3-4-5 zur Signalaufnahme vorwies).

Jede Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) dauerte 3 sec, d.h. pro 90sec-Videodauer erfolgten 30 Aufnahmen mit den folgenden Parametern:

TR	100 ms
TE	60 ms
Flip-Winkel	90°
Matrix-Größe	64x64
Anzahl Schichten	30
Schichtdicke	4 mm
Schichtabstand	1,2 mm
Field of view	230 mm
Aufnahmen/Schicht	1
Bilder/Volumen	30

Da die Veränderungen des rCBF sehr gering sind, typischerweise in der Größenordnung von wenigen Prozent (3-10%) wurden die Messungen mehrfach wiederholt (je 5 Präsentationen des Drogen- und OP-Videos), um diese geringen Veränderungen des rCBF statistisch sicher (d.h. signifikant) nachweisen zu können.

2.4. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der SPM-Software (Friston et al. 1995); die Berechnung signifikanter Blutflussveränderungen erfolgte mittels t-Statistik in SPM'99 ($p < 0.001$, korrigiert für multiple Vergleiche). Alle Berechnungen wurden auf PC's durchgeführt. Für Matrix-Operationen und SPM - Analysen (SPM'99 wurde bezogen vom FIL, Functional Imaging Laboratory, Queens Square, London, UK) stand die Softwareumgebung MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, Minnesota, USA) zur Verfügung. Nach Transformation der Daten vom Siemens 1,5 Tesla MR-Tomograph in das SPM-Programm erfolgten die unten genannten Bearbeitungsschritte:

Zunächst erfolgte der Datentransfer ins SPM-Format, dann die Korrektur von Bewegungsartefakten mittels realignment auf das erste Bild einer Serie. Zur Beseitigung interindividueller anatomischer Unterschiede wurden die Daten in den stereotaktischen Raum von Talairach und Tournoux, einen weltweit anerkannten Bezugsrahmen, transformiert. Dieser Bezugsrahmen wurde 1988 für neurochirurgische Eingriffe entwickelt und hat sich inzwischen für PET und fMRT-Untersuchungen etabliert. Die Transformation in den stereotaktischen Raum (kurz: stereotaktische Normalisierung) erfolgte mit der SPM-Software (Friston et al. 1995). Im weiteren Verlauf wurden die Daten über einen Filter von $8 \times 8 \times 8$ mm FWHM gefiltert und globale Flussunterschiede mittels Kovarianzanalyse korrigiert, wobei die Variable „globaler Fluss“ als Störfaktor eliminiert wurde. Die Berechnung signifikanter Blutflussveränderungen erfolgte mittels t-Statistik. SPM verwendet hierfür ein allgemeines lineares Modell ("general linear model"), das beobachtete Antworten Y (Blutflussänderungen) erklärt durch die lineare Kombination einer erklärenden Variable X mit einem Fehlerwert ϵ gemäß der allgemeinen Gleichung: $Y = X\beta + \epsilon$ (Friston 2002: . Bei der erklärenden Variable X handelt es sich um die Designmatrix, in deren Spalten sich die unabhängigen Variablen / Kovariaten / Regressoren sowie die Störvariablen wiederfinden. Für jede Analyse (in SPM als Modell bezeichnet) wird für jedes Voxel eine Varianzanalyse berechnet, aus deren Ergebnis eine t-Statistik erstellt wird, die die Grundlage bildet für die Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen (im Sinne einer Subtraktionsmethode). Die von SPM berechneten Koordinaten für Areale mit signifikanter Blutflussänderung liegen im sog. MNI-space vor (MNI = Montreal Neurological Institute) und wurden abschließend über das Programm MNI2TAL (Montral Neurologic Institute zu Talairach und Tournoux; Datenumrechnungsprogramm) zur endgültigen Verwendung und Darstellung umgerechnet.

Da bei Patienten mit Opiatabhängigkeit eine Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses im Verlauf des Drogenvideos erwartet wird, wurde in dieser Arbeit bei gesunden Studienteilnehmern zusätzlich zur Subtraktionsanalyse eine Korrelationsanalyse durchgeführt, bei der die Angaben zur subjektiven Befindlichkeit während der fMRI-Scans korreliert wurden zu Blutflussveränderungen im Verlauf der MRI-Scans.

3. Ergebnisse

3.1. Verhaltensdaten

Über das Loumitouch-Gerät wurden im Verlauf der MRT-Scans alle 3 Sekunden Angaben zur Befindlichkeit der Studienteilnehmer gesammelt. Die Befindlichkeit (Erregung) wurde in Zahlenwerten von 1-4 angegeben: 1 = nicht, 2 = wenig, 3 = deutlich, 4 = stark erregt. Beim Vergleich einzelner Studienteilnehmer fanden sich Unterschiede im allgemeinen Erregungsniveau; es waren jedoch weder in den Mittelwerten noch in der Standardabweichung signifikante Veränderungen der Erregung im Vergleich zwischen den beiden Videos nachweisbar (Abb. 6).

Befindlichkeitsdaten während der MRI scans

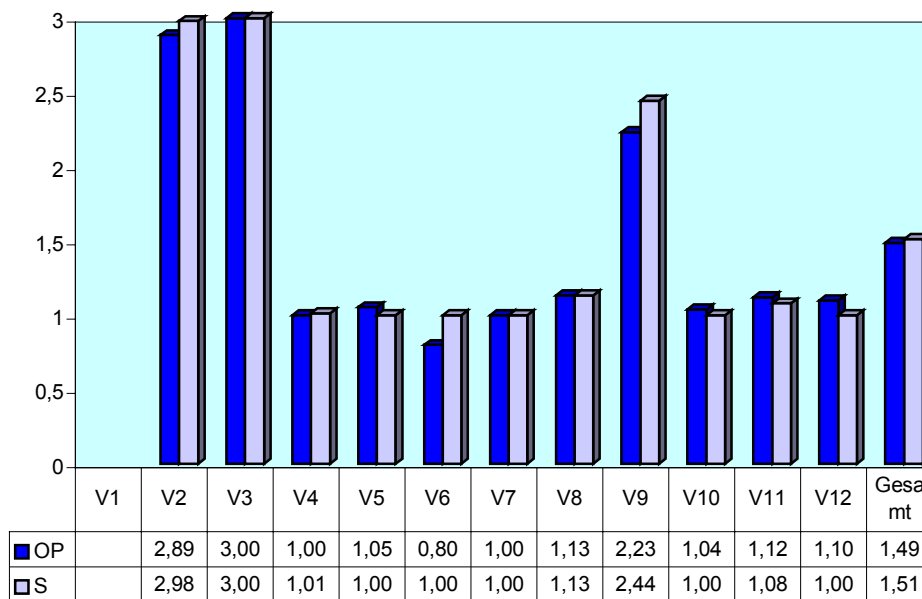


Abb. 6: Befindlichkeit der Studienteilnehmer während der Videodemonstrationen im MRT; die Befindlichkeit (Erregung) wurde in Zahlenwerten von 1-4 angegeben: 1 = nicht, 2 = wenig, 3 = deutlich, 4 = stark erregt; dargestellt sind jeweils die Mittelwerte aus 30 Abfragen je 90-Sekunden-Video; Abkürzungen: V1-V12 = Videopräsentationen 1 bis 12, OP = OP-Video, S = Sucht-Video

Im Anschluss an eine 90-Sekunden dauernde Videopräsentation wurden über eine Gegensprechanlage 6 weitere Fragen zur Befindlichkeit gestellt (Abb. 7). Die Studienteilnehmer gaben als Antworten die Ziffern einer Skala von 1-4 an: 1 = nicht, 2 = wenig, 3 = deutlich, 4 = stark. Weder in den Mittelwerten noch in den Standardabweichungen zeigten sich signifikante Veränderungen der Befindlichkeit im Hinblick auf die einzelnen Fragen. Pro Frage wurden die Probandenäußerungen gemittelt.

Befindlichkeitsfragen nach den MRI-Scans

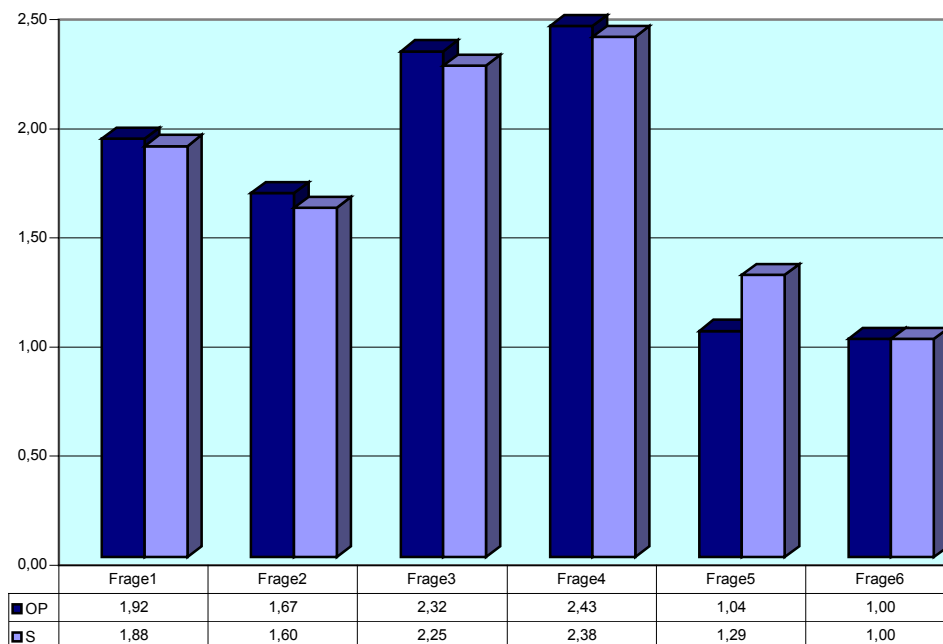


Abb. 7: Befindlichkeit der Studienteilnehmer nach den Videodemonstrationen im MRT; die Studienteilnehmer gaben als Antworten die Ziffern einer Skala von 1-4 an: 1 = nicht, 2 = wenig, 3 = deutlich, 4 = stark; Frage 1. Wie angespannt fühlen Sie sich im Moment?, Frage 2. Wie aufgeregt fühlen Sie sich im Moment? Frage 3. Wie angenehm fühlen Sie sich im Moment? Frage 4. Wie gut fühlen Sie sich im Moment? Frage 5. Wie stark sind Ihre Gedanken an Heroin im Moment? Frage 6. Wie stark ist Ihr Verlangen nach Heroin im Moment? Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte aller Studienteilnehmer; Abkürzungen: OP = OP-Video, S = Sucht-Video

3.2. fMRT-Ergebnisse: Subtraktionsanalysen

3.2.1. Präsentation des Sucht-Videos

Beim Vergleich des Suchtvideos mit dem Kontrollvideo (Bauch-Operation) zeigten sich Aktivierungen (Abb. 8 und 9)

- im rechten Gyrus temporalis medialis (Brodmann Area 21; Koordinaten des Maximums: 54, 6, -30)
- im rechten Polus temporalis (Brodmann Area 38; Koordinaten des Maximums: 38, 16, -38)

- im linken Polus temporalis (Brodmann Area 38; Koordinaten des Maximums: -45, 16, -35) und
- im linken Gyrus parahippocampalis (Brodmann Area 35; Koordinaten des Maximums: -22, -22, -17).

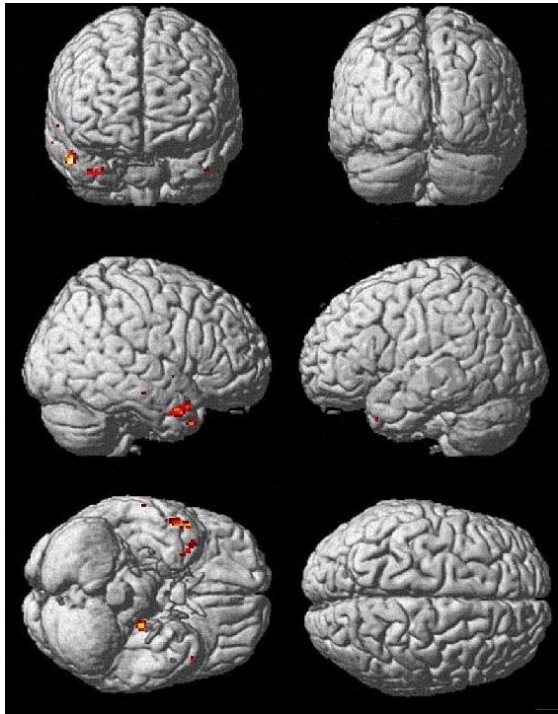


Abb. 8: Übersicht der Zunahmen des regionalen cerebralen Blutflusses bei Präsentation des Suchtvideos (im Vergleich zum Kontrollvideo der Bauchoperation). Es finden sich Aktivierungen im Gyrus temporalis medialis (Brodmann Area 21), im Polus temporalis (Brodmann Area 38) und im Gyrus parahippocampalis (Brodmann Area 35).

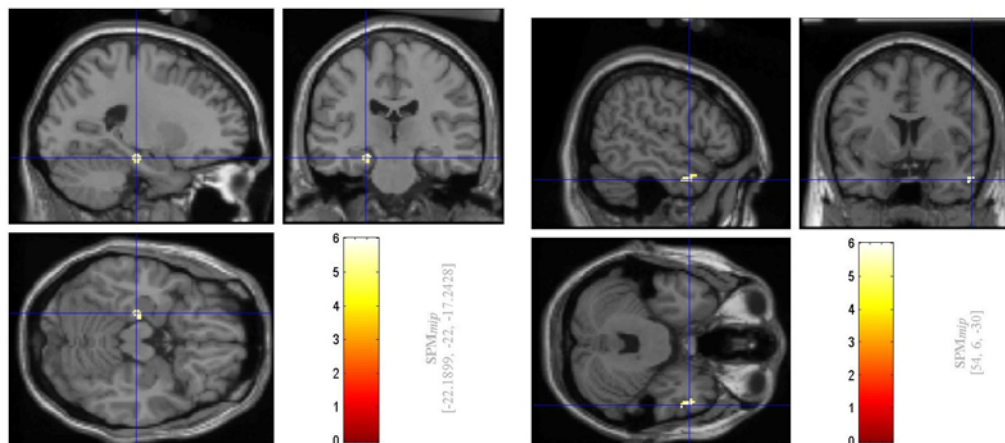


Abb. 9: Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses bei Präsentation des Suchtvideos (im Vergleich zum Kontrollvideo der Bauchoperation). In der linken Bildhälfte ist die Topographie der Aktivierung im Gyrus parahippocampalis dargestellt (Brodmann Area 35) in sagittalen, coronaren und axialen Schichten. In der rechten Bildhälfte findet sich die analoge Darstellung der Aktivierung im Gyrus temporalis medialis (Brodmann Area 21)

3.2.2. Präsentation des Operations-Videos

Beim Vergleich des Operationsvideos mit dem Suchtvideo zeigten sich Aktivierungen (Abb. 10 und 11)

- im linken Gyrus postcentralis, somatosensorischer Kortex (Brodmann Area 2; Koordinaten des Maximums: -61, -20, 32)
- im rechten Gyrus postcentralis, somatosensorischer Kortex (Brodmann Area 2; Koordinaten des Maximums: 64, -23, 30)
- im linken Gyrus frontalis inferior (Brodmann Area 44; Koordinaten des Maximums: -59, 8, 4) und
- in der linken neocerebellären Hemisphäre, Crus I (Koordinaten des Maximums: -46; -72; -32).

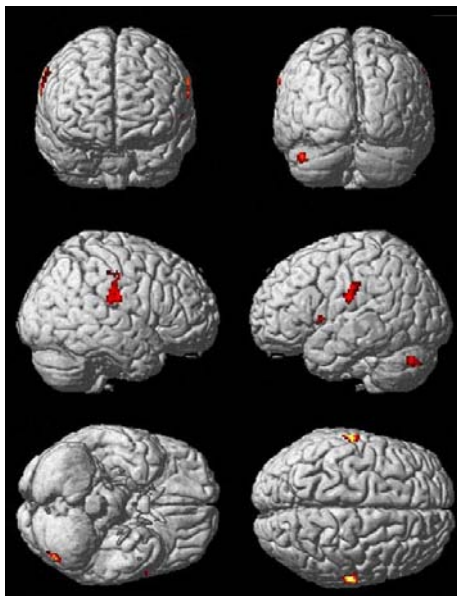


Abb. 10: Übersicht der Zunahmen des regionalen cerebralen Blutflusses bei Präsentation des Operationsvideos (im Vergleich mit dem Suchtvideo). Es finden sich Aktivierungen im Gyrus postcentralis, somatosensorischer Kortex (Brodmann Area 2), im Gyrus frontalis inferior (Brodmann Area 44) und in der neocerebellären Hemisphäre, Crus I.

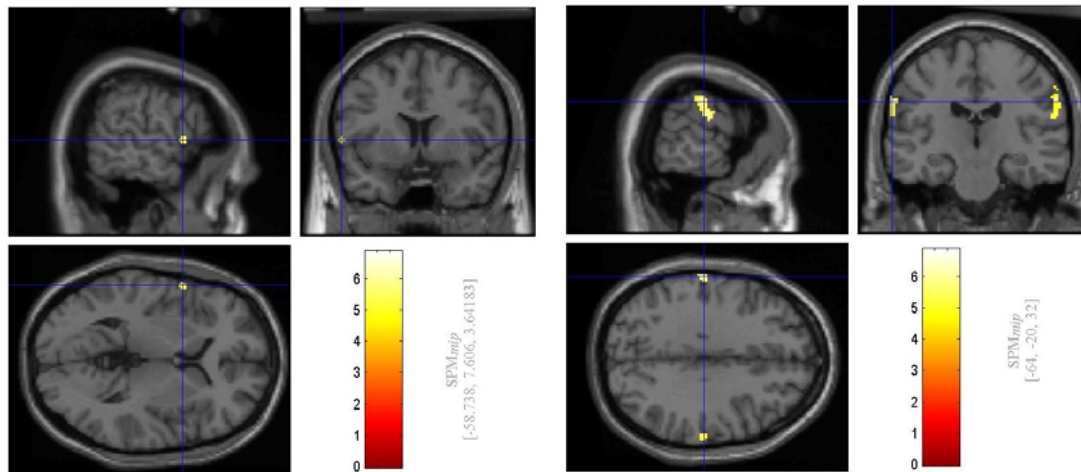


Abb. 11: Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses bei Präsentation des Operationsvideos (im Vergleich mit dem Suchtvideo). In der linken Bildhälfte ist die Topographie der Aktivierung im Gyrus frontalis inferior dargestellt (Brodmann Area 44) in sagittalen, coronaren und axialen Schichten. In der rechten Bildhälfte findet sich die analoge Darstellung der Aktivierung im Gyrus postcentralis (Brodmann Area 2)

3.3. fMRT-Ergebnisse: Korrelationsanalysen

Mit Hilfe einer Korrelationsanalyse wurde bei den Studienteilnehmern dieser Untersuchung, die in den Befindlichkeitsdaten während der MRI-Scans Veränderungen zeigten (n=5) überprüft, ob diese Schwankungen der Befindlichkeit mit Veränderungen des rCBF korrelierten. Bei dieser Untergruppe der Studienteilnehmer fanden sich positive Korrelationen der Befindlichkeit (Zunahme des Erregungsniveaus) mit Veränderungen (Zunahme) des regionalen cerebralen Blutflusses in folgenden Hirnarealen:

Anatomische Lokalisation	Brodmann Areal	Kordinate des Maximums der Blutflussveränderung
Gyrus lingualis	BA17	(-6, -101, -4)
Cuneus	BA18	(-6, -100, 20)
Gyrus occipitalis superior	BA19	(25, -90, 30)
Sulcus calcarinus		(28; -60, 2)
Kleinhirnoberwurm		
Lobulus IV		(15, -39,8; -19,9)
Lobulus V		(2,2; -60,7; -16,4)
Lobulus VII		(-6 ; -81,6 ; -38,99)

4. Diskussion

Für das Verständnis der Studienergebnisse dieser Arbeit ist die Anatomie des visuellen Systems sowie die Verarbeitung visueller Informationen von wesentlicher Bedeutung. Der Aufbau des visuellen Systems ist durch drei wesentliche Bauprinzipien gekennzeichnet: Funktionelle Spezialisierung, parallele Verarbeitung und retinotopische Organisation. Funktionelle Spezialisierung und retinotopische Organisation beginnen nicht erst im Cortex, sondern bereits in den retinalen Ganglienzellen und deren Projektion auf das Corpus geniculatum laterale. Die vierte Synapse der Sehbahn projiziert zum primären visuellen Cortex (Area 17). Hier beginnt die eigentliche Bildverarbeitung, die auf dem Prinzip der Eigenschaftsextraktion beruht. Die kortikale Verarbeitung visueller Information erfolgt durch Cortexmodule (persönliche Mitteilung von Brand). Area 17 wird als das primäre visuelle Feld verstanden – und als V1 bezeichnet. Als sekundär visuelle Felder gelten Areas 18 und 19; diese Areale werden in der modernen Nomenklatur als Areale V2, V3, V4 und V5 bezeichnet. Visuelle Information wird in einem über mehrere Regionen hierarchischen Vorgang verarbeitet – wobei auf jeder Ebene Parallelverbindungen existieren. V1 ist das primäre Areal; es enthält zahlreiche Informationen vom Corpus geniculatum laterale und projiziert in alle anderen occipitalen Regionen. V2 projiziert ebenfalls in alle anderen occipitalen Felder – es entspricht der 2. Stufe der Verarbeitung visueller Reize. Von V2 gehen getrennte Bahnen zu verschiedenen Hirnarealen – u.a. auch zum parietalen Cortex, der bei der visuellen Bewegungssteuerung eine Rolle spielt.

Während in V1 eine erste Analyse der visuellen Welt stattfindet, erfolgt die weitere Verarbeitung auf zwei Pfaden: der temporale Pfad oder „ventral stream“ verläuft über V2 und V4 in den inferotemporalen Cortex. Entlang diesen Pfades findet Objekterkennung statt, in der immer komplexere Eigenschaften eines Objektes repräsentiert sind, z.B. sind die Zellen in V2 auf die Konturerfassung unbewegter Objekte spezialisiert. Die Reizantwortspezifität dieser Zellen ist größer als die in V1 und reagieren auf komplexe Reizmuster. Von Areal zu Areal nimmt die rezeptive Feldgröße zu. Die Zellen in V4 reagieren vor allem auf die Oberflächenfarben und den Farbkontrast eines Objektes. Bildgebende Untersuchungen zeigen, dass Regionen im Gyrus fusiformis bevorzugt auf Gesichter und im Gyrus parahippocampalis (PPA) bevorzugt auf spezielle Objektkategorien reagieren (persönliche Mitteilung von Brand). Areas 21 und 38, sind im Temporallappen lokalisiert und gehören

dem ventralen visuellen Verarbeitungsweg an und dienen der Erkennung von Formen (persönliche Mitteilung von Brand).

Der parietale Pfad oder „dorsal stream“ verläuft über die Areale V3, V3A und V5 in den posterioren parietalen Cortex. Er dient der Analyse von Bewegungen von Objekten und ihrer Lage im Raum. Von der linken Area 21 bestehen Projektionen zum Frontallappen (Friedmann 1998). Von der rechten Area 38 existiert eine Verbindung zur Area 18, die funktionell in Verbindung gebracht wird mit Aufmerksamkeit und Emotion während früher und später Stadien der Bildverarbeitung (Lane 1999).

Die PPA (Parahippocampal Place Area) ist im posterioren medialen Temporalappen lokalisiert, prozessiert bevorzugt visuelle Szenen (mehr als Gesichter), Raumgeometrie und spielt eine wichtige Rolle für das episodische Gedächtnis. Die PPA erhält Projektionen aus dem ventralen visuellen Verarbeitungsweg. Sie ist neuroanatomisch die Haupt-Relay-Station für den Input aus dem posterioren Cortex zum medialen Temporalappen. Darüber hinaus ist sie direkt verbunden mit den ventralen occipitotemporalen Regionen.

Die Aktivierung der PPA findet blickwinkelspezifisch statt. Epstein und Graham berichteten 2003 die Blickwinkelspezifität in 15 Untersuchungen mit 2 Photodarbietungen und einer sich darauf partiell ändernden Szenengeometrie: Die PPA reagierte stärker mit Aktivierung auf Geometriewechsel als auf Objektwechsel. Die PPA-Aktivierung findet bei Exploration der sichtbaren Umwelt statt, wie z.B. in einer PET-Studie von Köhler und Crane (2002) gezeigt werden konnte, in der 3 Lernaufgaben zu bearbeiten waren: neue Szenen, neue Objekte und wiederholte Szenen. Die PPA war in allen drei Bedingungen aktiviert. Epstein und Harris beschrieben 1999 in einem fMRI-Experiment, dass die PPA-Aktivität bei neuer visueller Darbietung steigt und bevorzugt auf Szenen reagiert. Es wurden verschiedene schwarz-weiß Photographien dargeboten (Innenraumszenen, Blickwinkeländerungen, Gesichter, Einzelobjekte, vertraute vs. unvertraute Arrangements). Hier reagierte die PPA stärker mit Aktivierung auf komplexe Szenen als auf Gesichter. Sie ist in das Encodieren neuer perzeptueller Information über das Erscheinen und Aussehen von Plätzen involviert. Epstein und Kanwisher postulierten (1998), dass es sich um ein phylogenetisch primitives geometrisches Modul zur Orientierung im Raum handelt. Nach den Autoren findet hier eine Analyse visueller kontextueller Assoziationen statt. Die PPA ist für das Encodieren räumlicher Geometrie zuständig. Bar und Aminoff zeigten (2003) in einem fMRI-Experiment, dass kontextuelle Assoziationen als Brückenschlag zwischen episodischem Gedächtnis und räumlicher Repräsentation dienen. PPA und retrosplenialer Cortex bilden ein System, das räumliche und nicht-räumliche (episodische Gedächtnisinhalte) Kontexte prozessiert. Es

wurden im fMRI-Experiment hoch- und niedrigkontextualisierte Objekte dargeboten. Es wurde herausgefunden, dass hochkontextualisierte visuelle Objekte ein signifikant höheres fMRI-Signal auslösten als die schwach-kontextualisierten. (Spiridon schrieb 2002) dem medialen Temporallappen eine Schlüsselrolle für das episodische Langzeitgedächtnis zu.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse sind die Aktivierungen der PPA sowie der Brodmann Areale 21 und 38 in unserer Studie zu verstehen: das Sucht-Video zeichnet sich durch schnelle und häufige Szenengeometrie- und Blickwinkelwechsel aus – welche über die genannten Areale prozessiert werden. Das Objekt ist konstant und bewegt sich schnell. Das Gesicht ist konstant vorhanden. Im Gegensatz dazu gingen in der OP-Szene die Bildabfolgen langsam vor sich. Das Szenenarrangement wechselte nicht. Das Objekt war deutlich identifizierbar. Gegen Ende der Darbietung wurde fokussiert. Insgesamt fand sich jedoch kein häufiger Wechsel der Szenengeometrie, so dass deshalb im Kontrollvideo (Bauch-OP) keine Aktivierung der PPA bzw. der Area 21 und 38 zu verzeichnen war.

Im Gegensatz zum Drogenvideo fanden sich beim OP-Video Aktivierungen v.a. im somatosensorischen Kortex (SI + SII), sowie im Brodmann Areal 44 und im Neocerebellum. Somatische Sensationen haben eine intensive Homunculus-Repräsentation im primären somatosensorischen Cortex (SI) (Aziz 2000). Somatische Sensation kann präzise lokalisiert werden – während die Lokalisation von viszeraler Afferenzen vage ist. Viscerale Afferenzen konvergieren auf spinale Neuronen. Es gibt ein unterschiedliches Processing von visceralen und somatischen Sensationen – bereits auf thalamischer Ebene (Aziz, Schnitzler 2000). Viscerale Gefühle sind im sekundären somatosensorischen Cortex (SII) repräsentiert und führen zu Aktivierungen in paralimbischen und limbischen Strukturen wie Insula, anteriorem Cingulus und präfrontalem Cortex. Reizungen des distalen Ösophagus beispielsweise aktiviert den sekundären somatosensorischen Kortex (SII), der die affektive und kognitive Komponente von viszerale Sensationen vermittelt. Neuere Studien lassen vermuten, dass negative emotionale Faktoren wie Angst und kognitive Faktoren wie Aufmerksamkeit das kortikale Verarbeiten viszerale Sensationen in der Insel und im anterioren Cingulus modulieren (Aziz 2000).

In SI und SII finden sich sog. Mirror-Neurone, d.h. Neurone, die nicht nur durch die eigene Ausführung von Bewegungen oder die Stimulation eigener Rezeptoren aktiviert werden, sondern auch bei der Beobachtung von Bewegungen anderer Lebewesen. Aufmerksamkeit für sensorische Stimuli bewirkt einen Aktivitätsanstieg in somatosensorischen Arealen – eher in SII als in SI (Burton et al 1997, Steinmetz et al 2000). Das Op-Video aktiviert in den gesunden Probanden insbesondere Area 44. Diese Area ist der Area 5 in Makaken homolog. In

Makaken wie in Menschen existiert ein Mirror-Neuronen-System, welches Empathie, Bewegungsimitation und höhere soziale Kompetenzentwicklung (hier: Sprachentwicklung) ermöglicht. Im humanen präfrontalen Cortex ist dieses System in der Area 44 des Frontallappens lokalisiert. Hier bildet es ein komplexes Netzwerk, das afferente und efferente Verbindungen zum limbischen System unterhält – insbesondere zur Amygdala. Der hintere Sektor dieser Region (Area 44 = Broca Region), einer für Sprache entscheidende Hirnregion hat sich vermutlich aus Neuronen entwickelt, die während Beobachtung und Ausführung manueller Bewegungen aktiv sind. Imaging-Studien zeigen eine gesteigerte Aktivität in der Broca-Region während Ausführung, Vorstellung und Imitation; Beobachtungen von Handbewegungen unterstützen diese Hypothese (Avikainen 2002). Steigende Aktivierung während motorischer Aufgaben in der Broca-Region steht mit innerem Sprachgebrauch in Verbindung. Die Broca-Region ist zudem eine Premotor-Region für Nachahmung von Fingerbewegungen (Heiser, Jakoboni 2003). Bewegungswahrnehmung und Sprachproduktion haben eine gemeinsame funktionelle Anatomie (Rijntjes 2003). Die Entdeckung von Spiegelneuronen in der Area 44 lässt vermuten, dass das Nervensystem die Möglichkeit hat, beobachtete Aktivitäten anderer im eigenen premotorischen Cortex abzubilden.

Neben den Aktivierungen im somatosensorischen Kortex und in Area 44 fand sich während der Präsentation des OP-Videos auch eine Aktivierung im Neocerebellum. Das Cerebellum ist sowohl an der Regulierung der feinmotorischen Antworten ("Bewegungskoordination") als auch an der Verarbeitung sensibler Informationen (Jueptner M, Weiller C, 1998) und kognitiven Leistungen beteiligt. Das Cerebellum ist u.a. eine Komponente des episodic-memory-systems (Andreasen 1996). Die spezifische Rolle besteht im Abruf von Erinnerungen, wie in dieser PET-Studie - verbunden mit einem Gedankenexperiment - nachgewiesen werden konnte: Versuchspersonen sollten eine spezifische persönliche Erfahrung aus der Vergangenheit erinnern. Wenn es keinen sensorischen oder motorischen Input oder Output gab, eliminierte das Design der Studie die Möglichkeit, dass sich im Cerebellum blood-flow-Änderungen während motorischer Aktivitäten zeigten. Während leiser Wiederholung eines bewussten Abrufs episodischen Gedächtnisses fand sich eine Aktivierung in der rechten neocerebellären Hemisphäre, im linken medialen dorsalen Thalamus, im medialen und lateralen orbitalen frontalen Cortex, im anterioren Cingulum und in der linken Parietalregion. Die Aktivierungen bestärken die Annahme einer kognitiven Rolle des Cerebellums, welches zu einem interaktiven kortikal-cerebellaren Netzwerk gehört und am Abruf episodischen Gedächtnismaterials beteiligt ist.

Vor dem Hintergrund dieser Daten sind die Aktivierungen des somatosensorischen Systems, der Area 44 und der neocerebellären Hemisphäre in unserer Studie zu verstehen: das OP-Video weist ein konstantes Objekt (Saal, Patient, Hand mit OP-Besteck, langsame Bewegungen) und einen konstanten Hintergrund auf. Die Szenerie beschränkt sich auf die Darstellung des operativen abdominellen Eingriffs. Diese Präsentation führt nicht nur zur Aktivierung von Mirror-Neuronen im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, sondern auch im Brodmann Areal 44 unter Beteiligung der neocerebellären Hemisphäre.

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation zu bearbeitenden Fragen lassen sich also wie folgt beantworten:

1. Gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen den Videos?

Ja. Bei den gesunden Versuchspersonen werden durch beide Videos unterschiedliche Hirnareale aktiviert. Es gab einen deutlichen Unterschied bezüglich der aktivierten Areale zwischen den beiden Videos.

2. Konnte bei den gesunden Versuchspersonen Opiatcraving ausgelöst werden? Nein. Es war kein Opiatcraving bei den gesunden Probanden auszulösen.

Initial wurde von der Überlegung ausgegangen, ob die Suchtvideo-Cues bei normalen Versuchspersonen eine Erhöhung des rCBF in limbischen Strukturen bewirken; dies fand sich aber nicht. Das viel-szenische Sucht-Video aktivierte bei gesunden Probanden, deren Hirn und limbisches System keine Drogenvorerfahrung besitzen, die im Temporallappen lokalisierte raumgeometrie- und szenenprozessierende Struktur PPA. Hier wurde ein phylogenetisch altes Modul zur Raumorientierung aktiviert. Das Sucht-Video ließ die Erregung der Versuchsperson nicht signifikant steigen, schwanken oder sinken.

Im Vergleich hierzu wurde durch das Op-Video eine für Sozialverhalten wichtige Struktur aktiviert, die BA44, eine Area, in der sich das Mirror-Neuronen-System (durch welches Empathie möglich ist) und ein Modul für Sprachentwicklung befinden. Ebenso besitzt diese Area Afferenzen und Efferenzen zum limbischen System. Die Aktivierung von SI und SII ist nach visuellen Inputs über viscerosensible und somatische Afferenzen aktiviert worden.

3. Eignet sich das Paradigma zur Untersuchung Opiatabhängiger, um Craving auszulösen?

Psychophysiologische Untersuchungen zeigen, dass mit diesem Paradigma Craving bei Opiatabhängigen untersucht werden kann. Das im Rahmen dieser Arbeit etablierte Paradigma

für die funktionell bildgebenden Studien läßt erwarten, dass sich die neuroanatomischen Korrelate des Cravings bei Opiatabhängigen mit diesem Paradigma untersuchen lassen.

5. Zusammenfassung

Rückfälligkeit nach erfolgreicher Entgiftung ist ein häufig anzutreffendes klinisches Problem. Die Rückfallprophylaxe ist Gegenstand aktueller Suchtforschung. Um Rückfälligkeit verstehen zu können, bedient man sich des Craving-Konzeptes, was Suchtmittelverlangen als konditioniert betrachtet. Unter der Annahme, dass es ein Suchtgedächtnis gibt und Craving allein durch suchtmittelassoziierte Umweltreize auslösbar ist, wurde hierzu ein Paradigma etabliert, welches zunächst bei Normalpersonen testen sollte ob 1) bei ihnen Opiatcraving nach Darbietung eines drogenrelevanten Video-Cues auszulösen ist 2) welche Hirnregionen bei ihnen im fMRI-Experiment aktiviert werden 3) ob ein zweites Video, dessen Inhalt emotional-nicht-neutral ist (Kontrollvideo), eine Veränderung in den Verhaltensdaten hervorruft und 4) welche unterschiedlichen Areale durch die beiden Videos aktiviert werden. Im sog. Sucht-Video wurde für die Dauer von 90 Sekunden ein Drogenabhängiger gezeigt, der am Frankfurter Hauptbahnhof eine Drogenration erwirbt, diese zubereitet und sich vor Ort (im Stehen) inguinal injiziert. Im Kontroll-Video wurde für die Dauer von 90 Sekunden die Vorbereitung und der Beginn einer Nieren-Operation gezeigt.

Die Video-Cues wurden in alternierender Reihenfolge im fMRI-Experiment dargeboten. Während und nach den Videos wurden Verhaltensdaten erhoben. In den Verhaltensdaten zeigte sich keine signifikante Änderung der Befindlichkeit – weder während noch nach den Darbietungen. Es gab einen deutlichen Unterschied zwischen den aktivierten Hirnarealen durch die beiden Videos bei den gesunden Versuchspersonen: das Sucht-Video, das sich durch häufige Szenenwechsel auszeichnete, aktivierte vornehmlich Strukturen des Temporallappens, welche entlang des ventralen visuellen Verarbeitungsweges leiten und als „Tor zum limbischen System“ gelten: die Parahippocampal Place Area, ein phylogenetisch altes Modul zur Geometrieerkennung im Raum. Das OP-Video aktivierte vornehmlich Areale des Frontallappens, welche das Mirror-Neuronen-System (ein Empathie ermöglichendes Modul) und die sprachgenerierende Broca-Region einschließen. Opiatcraving war bei keiner Versuchsperson auszulösen.

Das im Rahmen dieser Arbeit etablierte Paradigma für die funktionell bildgebenden Studien läßt erwarten, dass sich die neuroanatomischen Korrelate des Cravings bei Opiatabhängigen mit diesem Paradigma untersuchen lassen.

6. Literaturverzeichnis

01. Andreasen N, O'Leary D S, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins D L, Boles Ponto L L, Hichwa R D (1999):
The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval.
Human Brain Mapping 8, 226-234.

02. Avikainen S, Forrs N, Hari R (2002):
Modulated activation of the human SI and SII cortices during observation of hand actions.
Neuroimage 15, 640-646.

03. Aziz Q, Thompson DG, NG VWK, Hamdy S, Sarkar S, Brammer MJ, Bullmore ET, Hobson A, Tracey I, Gregory L, Simmons A, Williams SCR (2000):
Cortical processing of human somatic and visceral sensation.
J Neurosci April, 1 20(7), 2657-2663.

04. Aziz Q, Schnitzler A, Enck P (2000):
Functional neuroimaging of visceral sensation.
J Clin Neurophysiol Nov., (6), 604-12.

05. Baert AL, Sartor K, Youker JE (1999):
Functional MRI: General physiology.
Berlin, Heidelberg:
Springer-Verlag; s. bes. S.1-25.

06. Bar M, Aminoff E (2003):
Cortical analysis of visual context.
Neuron April, 24 Vol. 38, 347-358.

- 07.** Beitner-Johnson D, Guitart X, Nestler EJ (1992):
Neurofilament proteins and the mesolimbic dopamine system common regulation
by chronic morphine and chronic cocaine the rat ventral tegmental area.
J Neurosci. Jun, 12(6), 2164-76
- 08.** Berger M (2004):
Psychische Erkrankungen. 2.Auflage: Suchterkrankungen.
München Jena:
Urban und Fischer Verl.; s.bes. S. 392.
- 09.** Brandt SA (2004):
Sensomotorische Integration am Beispiel des visuellen Systems
Funktionelle und praktische Neuroanatomie
26. – 28. Februar 2004
Zentrum für Anatomie der Charité'
- 10.** Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K,
Rizolatti G, Freund HJ (2001):
Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an
fMRI-Study.
Eur J Neurosci Vol.13, 400-404.
- 11.** Buccino G, Binkofski F, Riggio L (2004):
The mirror neuron system and action recognition.
Brain and Language 89, 370-376.
- 12.** Buttner U, Fuhry L (1995):
Eye movements.
Curr Opin Neurol. Feb, 8(1), 77-82.
- 13.** Böning J A L (1994):
Evidence for the existence of an“addiction memory“- clinical empiricism and
Neurobiological arguments (in German).
Zur Psychopathologie und Neurobiologie des Suchtgedächtnisses.
Sucht 40, 244-252.

14. Böning J A L (2001):
Neurobiology of an addiction memory.
J Neural Transm 108, 755-765.

15. Childress AR, Hole AV, Ehrman RN, Robbins SJ, McLellan AT, O'Brien CP (1993):
Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence.
NIDA Reserch Monographs 137, 73-95.

16. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP (1999):
Libic activation during cue-induced cocaine-craving.
Am J Psychiatry Jan, 156(1), 11-8.

17. Chiang SS, Schuetz CG, Soyka M (2002):
Effects of irritability on craving before and after cue-exposure in abstinent alcoholic in-
Patients: experimental data on subjective response and heart rate.
Neuropsychobiology 46(3), 150-60.

18. Daglish MR , Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Britte A, Brewer C,
Lingford-Hughes A, Myles JS, Grasby P, Nutt DJ (2001):
Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in
abstinent opiate-dependent subjects.
Am J Psychiatry Oct, 158(10), 1680-6.

19. Dawe S, Powell D, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J, Gray JA (1993):
Does postwithdrawal cue-exposure improve outcome in opiat-addiction? A controlled
trial.
Addiction Sep; 88(9), 1233-4.

20. Di Chiara G (1999):
Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder.
Eur J Pharmacol 375, 13-30.

21. Due DL, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC (2002):
Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues:
Evidence from functional magnetic resonance imaging
Am J Psychiatry Jun, 159(6), 954-60.

22. Drummond DC, Tiffany ST, Glautier S, Remington B (1995):
Cue-exposure in understanding and treating addictive behaviors.
Cue-exposure Theory and Practice.
Addictive Behav, John Wiley and Sons, Chichester, 1-7.

23. Drummond DC (2000):
What does cue-reactivity have to offer clinical research?
Addiction Aug;95 Suppl 2, 129-44.

24. Drummond DC (2001):
Theories of drug craving, ancient and modern.
Addiction Jan;96(1), 33-46.

25. Daniel W, Hommer MD (1999):
Functional Imaging of Craving.
Alcohol Research and Health Vol 23, No.3.

26. Epstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N (1999):
The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding?
Neuron May;23(1), 115-25.

27. Epstein R, Graham KS, Downing PE (2003):
Viewpoint specific scene representations in human parahippocampal cortex.
Neuron Mar 6;37(5), 865-76.

28. Epstein R, Kanwisher N (1998):
A cortical representation of the local visual environment.
Nature Apr 9; 392 (6676), 598-601.

29. Franken IH, de Haan HA, van der Meer CW, Haffmans PM, Hendriks VM (1999):
Cue reactivity and effects of cue exposure in abstinent posttreatment drug users.
J Subst Abuse Treat Jan; 16(1), 81-5.

30. Franken IH, Kroon LY, Wiers RW, Jansen A (2000):
Selective cognitive processing of drug cues in heroin dependence.
J Psychopharmacol 14(4), 395-400.

31. Friedmann L, Kenny JT, Wise AL, Wu D, Stuve TA, Miller DA, Jesbe JA, Lewin JS (1998):
Brain activation during silent word generation evaluated with functional fMRI.
Brain Lang. Sep; 64(2), 231-56.

32. Gastpar M (1999)
Lehrbuch der Suchterkrankungen: Modelle der Entstehung und Aufrechterhaltung süchtigen Verhaltens. Stuttgart, New York:
Georg Thieme-Verl.; s. bes. S. 28

33. Hamzei F, Rijntjes M, Dettmers C, Glauche V, Weiller C, Büchel C (2003):
The human action recognition system and its relationship to Broca's area: an fMRI-study.
Neuroimage Jul(3), 637-44.

34. Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J, Mazziotta J C (2003):
The essential role of Broca's area in imitation.
Eur J Neurosci. Mar; 17(5), 1123-8.

35. Hüther G (1996):
The central adaptation syndrome: psychosocial stress as a trigger for adaptive Modifications of brain structure and brain function.
Prog. Neurobiol. Apr; 48(6), 569-61.

36. Johansen-Berg H, Christensen V, Woolrich M, Matthews P M (2000)
Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas.
Neuroreport Apr 27;11(6), 1237-41.

37. Jueptner M, Weiller C (1998)
A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies.
Brain 121:1437-1449.

38. Kandel ER, Squire LR (1999):
Neuroscience: Breaking Down Scientific Barriers to the Study of Brain and Mind.
Science - Kandel and Squire 290 (5494), 1113.

39. Kasvikis Y, Bradley B, Powel J, Marks I, Gray JA (1999):
Postwithdrawal exposure-treatment to prevent relapse in opiate addicts:
A pilot sstudy.
Int J Addict Nov; 26 (11), 1187-95.

40. Koch G (1997):
Heroin und andere Opiate im Umfeld psychotroper Drogen –
Ein Überblick für die drogenpolitische Diskussion.
Schweizer Ärzte gegen Drogen 1997

41. Köhler S, Crane J, Milner B (2002):
Differential contributions of the parahippocampal place area and the anterior
Hippocampus to human memory for scenes.
Hippocampus 12(6), 718-23.

42. Kuntze MF, Stoermer R, Mager R, Roessler A, Mueller-Spahn F, Bullinger AH (2001):
Immersive virtual environments in cue-exposure.
Cyberpsychol. Behav Aug 4 (4), 497 – 501.

43. Lane RD, Chua PM, Dolan RJ (1999):
Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during
visual processing of pictures.
Neuropsychologia Aug;37(9), 989-97.

44. Leslie KR, Johnson- Frey SH, Grafton ST (2004):
Functional imaging of face and hand-imitation: towards a motor theory of empathy.
Neuroimage Feb; 1(2), 601-7.

45. Marlatt GA (1990):
Cue exposure and relapse prevention in the treatment of addictive behaviors.
Addict Behav 15 (4), 395-9.

46. Mima T, Terada K, Maekawa M, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H (1996):
Somatosensory evoked potentials following proprioceptive stimulation of finger in man.
Exp Brain Research Sep; 111(2), 233-45.
47. McGlone F, Kelly EF, Trulsson M, Francis ST, Westling G, Bowtell D (2002)
Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex.
Behav Brain Res Sep 20; 135(1-2), 147-58.
48. Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ (1996):
Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system response to
repeated stress.
Neuropsychopharmacology Jun;14(6), 443-52.
49. Powell J, Gray J, Bradly B (1993):
Subjective craving for opiates: Evaluation of a cue-exposure protocol for use with
detoxified opiate addicts.
Br J Clin Psychol Feb; 32 (Pt1), 39-53.
50. Robinson TE, Berridge KC (1993):
The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction.
Brain Research Rewievs 18, 247-291.
51. Ryan F (2002):
Detected, selected, and sometimes neglected: cognitive processing of cues in addiction.
Exp Clin Psychopharmacol. May; 10(2), 67-76.
52. Schnitzler A, Volkmann J, Enck P, Frieling T, Witte OW, Freund HJ (1999):
Different cortical organization of visceral and somatic sensation in humans.
Eur J Neurosci Jan; 11(1), 305-15.
53. Schröder BE, Binzak JM, Kelly AE (2001):
A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or
Chocolate-associated contextual cues.
Neuroscience 105(3), 535-45.

54. Schwarting RKW (1997):
Zur Neurochemie des Verhaltens: Dopamin und Motivation.
Psychologische Rundschau 48, 211-223.

55. Sell LA, Morris J, Bearn J, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Dolan RJ (1999)
Activation of reward circuitry in human opiate addicts.
Eur J Neurosci Vol.11, 1042-1048.

56. Shaham Y, Erb S, Stewart J (2000):
Stress- induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review.
Brain research reviews 33, 13-33.

57. Simoes C, Jensen O, Parkkonen L, Hari R (2003):
Phase locking between human primary and secondary somatosensory cortices.
PNAS March 4vol.100no.5, 2691-2694.

58. Sinha R, Catapano D, O'Malley S (1999):
Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals.
Psychopharmacology 142, 343 – 351.

59. Sklair-Tavron L, Shi WX, Lane SB, Harris HW, Bunney BS, Nestler L (1996):
Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons.
Proc Natl Acad Sci USA Oct 1; 93(29), 11202-7.

60. Spanagel R, Weis F (1999):
The dopamine hypothesis of reward: past and current status.
Trend in Neuroscience 22, 521 – 527.

61. Spiridon M, Kanwisher N (2002):
How distributed is visual category information in human occipito-temporal Cortex?
An fMRI-Study.
Neuron Sep12 Vol. 35, 1157-1165.

62. Stryer L (1978):
Biochemie, 4. Auflage: Kap. 38 Hormonwirkung
Heidelberg:
Spektrum-Verl.; s. bes. S. 1028-30.
63. Takanashi M, Abe K, Yanagihara T, Sakoda S, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H, Fujita N (2003):
A functional fMRI study of somatotopic representation of somatosensory stimulation in the cerebellum.
Neuroradiology Mar; 45(3), 149-52.
64. Veh R
Thalamus und Basalganglien
Neuronenkreis für Motorik und Psyche
Funktionelle und praktische Neuroanatomie
26. – 28. Februar 2004
Centrum für Anatomie der Charité'
65. Vetulani J (2001):
Drug addiction II und III; Neurobiology of addiction.
Polish Journal of Pharmacology 53, 303-317 u. 415-434.
66. Volkow N, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ (2002)
Role of Dopamine, the Frontal Cortex and Memory Circuits.
Neurobiology of Learning and Memory 78, 610-624.
67. Wolf NS, Gales M, Shane E, Shane M (2000):
Mirrorneurons, procedural learning, and the positive new developmental systems self psychology approach.
J Am Acad Psychoanal Fall 28 (3), 409 – 30.
68. Wolffgramm J, Galli G, Thimm F, Heyne A (2000):
Animal models of addiction: Models for therapeutic strategies.
Journal of Neural Transmission, 107, 649-668.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung bedanken, die ich beim Erstellen dieser Arbeit von etlichen Personen erfahren habe. Durch Denkanstöße und Diskussionen sind dadurch wertvolle Ideen zu dieser Arbeit beigesteuert worden.

Herrn Prof. Dr. med. M. Gastpar und Herrn Prof. Dr. med. N. Scherbaum danke ich für die Vermittlung der Doktorarbeit.

In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. Rist aus Münster waren die in der Arbeit verwandten Videos entstanden und von Herrn Prof. Dr. med. N. Scherbaum zur Verfügung gestellt worden. Herr Dr. med. H.-J. Paulus und Herr Zerbin kopierten die Videos auf CD's und machten die Verwendung damit möglich.

Herrn Dr. B. Müller danke ich für die gemeinsame Datenerhebung und Durchführung der Experimente. Ebenso danke ich ihm für die große Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Den Mitarbeitern der neuroradiologischen Klinik unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Forsting danke ich ebenfalls herzlich.

Allen Probanden danke ich, dass sie sich zur Verfügung stellten. Frau Plaschke half bei der Erstellung der Graphiken, wofür ich ihr sehr danke.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Jüptner, der uneingeschränkt ansprechbar war, bei Auftreten von Hindernissen stets um Abhilfe wusste und stets für konstruktive Diskussionen zur Verfügung stand.

Lebenslauf

Ulrike Hartwig, wohnhaft in Meckenheim
*20.09.68 in Neubeckum, jetzt Beckum, in Westfalen

Eltern und Geschwister:

Pfr. Dr. G. Hartwig (*1938) Pfarrer aD
Hannelore Hartwig (*1940), geb. Bestvater, Lehrerin, verstorben 1989
Susanne (*1969), Dr. phil. habil.
Benedikt (*1972), Diplom- Biologe, Doktorand an Uni Köln/ Bonn

1975 – 1979 St. Josefgrundschule in Heessen
1979 – 1988 St. Michaelgymnasium in Ahlen
1988 Abitur

1979 – 1989 Musikschule Hamm, Orchester, Bratsche

1988 – 1991 Krankenpflegeausbildung am EVK- Hamm

1991 – 1998 Medizinstudium in Hamburg

Famulaturen:

1994 Chirurgie
1995 Innere Medizin und Anästhesie
1996 Psychiatrie und Allgemeinmedizin

Studentische Hilfskraft:

1992 Neurochirurgie-Intensiv AK-Ochsenzoll
1993 Innere AK-Ochsenzoll
1994 Chirurgie-Intensiv AK-Ochsenzoll
1996 Zeitarbeit mit wechselnden Arbeitseinsätzen

Praktisches Jahr 1997 – 1998:

Psychiatrie in Münsterlingen/ Schweiz
Chirurgie in Hamburg
Innere Universitätsspital Zürich

AIP:

II. Medizinische Klinik AK St. Georg/ Hamburg
Psychosomatische Klinik Alpenblick/ Württemberg
Fliedner-KH/ Psychiatrie/ Ratingen

Approbation 4/2000

04 – 07/00 St. Alexius-KH/ Neuss, Psychiatrie/ Akutentgiftungsstation

Seit 8/00 Rheinische Kliniken Essen/ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie